

# Quetiapine + CYP3A4-inductoren

M 908A

| Onderbouwend                                                         | Stof                          | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Code |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| McGrane IR.<br>J Child Adolesc<br>Psychopharmacol<br>2015;25:729-30. | quetiapine +<br>oxcarbazepine | afname quetiapine C/D ratio van 0.11→0.03 (ng/ml)/(mg/dag) na toevoegen oxcarbazepine 450 mg 2dd bij jongen (8) met autisme en agressie. Jongen gebruikte hoge dosis quetiapine van 900 mg/dag. Gedurende 2 weken afbouwen oxcarbazepine bleef C/D-ratio gelijk, 8 dagen na staken oxcarbazepine toename C/D ratio van 0.03→0.04. Quetiapinespiegel dan nog steeds laag met 33 ng/ml.                                                                                                                                                                                         | 1D   |
| Wong YWJ.<br>J Clin Psychopharmacol<br>2001;21:89-93.                | quetiapine +<br>fenytoïne     | afname AUC quetiapine van 3642 naar 728 ng.h/ml, afname Cmax van 1048 naar 359 ng/ml, afname Cmin van 224 naar 24 ng/ml en toename Cl/F van 80.3 naar 440 l/h bij combinatie quetiapine en fenytoïne in vergelijking met quetiapine alleen. Studie onder 10 mannen met schizofrenie. Washout op dag 1 en 2, quetiapine eerst opbouw, dan 250 mg 3 dd op dag 3 t/m 23, fenytoïne 100 mg 3 dd op dag 13 t/m 22. Auteurs: increased dosage of quetiapine may be required to maintain control of psychotic symptoms in patients receiving quetiapine and hepatic enzyme inducers. | 3A   |
| Savasi I.<br>Can J Psychiatry<br>2002;47:94.                         | quetiapine +<br>fenytoïne     | toename plasmaconcentratie quetiapine van 26 naar 622 nmol/l, <u>na staken</u> fenytoïne bij vrouw (67) met epilepsie en psychoses. Fenytoïne 200 mg/dag werd ged. 2 maanden toegevoegd aan quetiapine 500 mg/dag. Aanzienlijke verbetering psychose na staken fenytoïne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1D   |
| SPC Seroquel                                                         | quetiapine +<br>fenytoïne     | toename Cl quetiapine met 450% na combinatie met fenytoïne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1A   |

| Overig                                                                              | Stof                       | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Seroquel                                                                        | quetiapine +<br>inductoren | behandeling met leverinduceerder alleen starten als voordelen opwegen tegen risico's van staken leverinduceerder. Elke verandering van induceerder moet geleidelijk plaatsvinden, indien nodig vervangen door niet-induceerder zoals natriumvalproaat.                                                                                |
| SPC Diphantoïne, Rifadin, Hyperiplant, fenobarbital, Trileptal, Rifabutin, Tracleer | div. inductoren            | er vindt inductie van CYP3A4 plaats, waardoor plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd afnemen bij gelijktijdige toediening. Houdt rekening met verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.<br>GIC: quetiapine wordt niet met name genoemd. |

## Opmerkingen

WFG 12-12-2017: oxcarbazepine koppelen naar aanleiding van casus McGrane 2015.

Standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien. De herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

WFG 2009: overige krachtige CYP3A4-inductoren ook koppelen, als fenytoïne en carbamazepine dit effect hebben, zullen de andere inductoren hetzelfde beeld geven.

Stockley - Fenytoïne: an interaction is established, it would seem prudent to monitor the outcome of concurrent use and increase quetiapine dose as necessary.

- Oxcarbazepine: evidence for an interaction is generally lacking, but on the basis that oxcarbazepine reduces the levels of other drugs metabolised in the same way as quetiapine, until more is known, it might be prudent to apply the same advice as for carbamazepine and phenytoin.

Hansten: monitor for altered quetiapine response if phenytoine is initiated, discontinued or changed in dosage.

PubMed nov 2017: gezocht naar literatuur overige inductoren, niet gevonden.

|                      |  |
|----------------------|--|
| Risicofactoren       |  |
| Mitigerende factoren |  |

|                | Interactie | Actie | Datum            |
|----------------|------------|-------|------------------|
| Beslissing WFG | Ja         | Ja    | 12 december 2017 |

# Quetiapine + Inductoren: carbamazepine

7927b

## Effect: afname plasmaconcentratie quetiapine

| Onderbouwend                                        | Stof                          | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Code |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Grimm SW.<br>Br J Clin Pharmacol<br>2006;61:58-69.  | quetiapine +<br>carbamazepine | afname AUC quetiapine van 4650 naar 621 ng.h/ml, afname Cmax van 1042 naar 205 ng/ml en toename Cl/F van 65 naar 483 l/h bij combinatie quetiapine en carbamazepine in vergelijking met quetiapine alleen. Geen vermindering effectiviteit quetiapine waargenomen.<br>Regime: na washout eerst opbouw quetiapine, dan 300 mg 2dd op dag 1-33, carbamazepine 200 mg 2dd op dag 9-12 en 200 mg 3dd op dag 13-33; studie onder 18 patiënten met schizofrenie.<br>Auteurs: if concomitant use of drugs that change CYP3A4 is necessary, monitor patients for signs of decreased efficacy and titrate dosage accordingly. | 3A   |
| Castberg I.<br>J Clin Psychiatry<br>2007;68:1540-5. | quetiapine +<br>carbamazepine | afname serumconcentraties quetiapine met 86% na combinatie met carbamazepine. Retrospectieve vergelijking van quetiapine serumconcentratie/dosis ratio tussen 39 serummonsters van patiënten met gelijktijdig gebruik quetiapine + carbamazepine en 1123 serummonsters met alleen gebruik quetiapine. Auteurs: as the enzyme-inducing effect of carbamazepine on quetiapine metabolism is very powerful, concomitant treatment with quetiapine and carbamazepine cannot be recommended.                                                                                                                              | 1A   |
| Savasi I.<br>Can J Psychiatry<br>2002;47:94.        | quetiapine +<br>carbamazepine | toename plasmaconcentratie quetiapine van 18 naar 249 nmol/l, 1 maand <u>na staken</u> carbamazepine bij vrouw (46) met schizofrenie. Carbamazepine 1400 mg/dag werd ged. 7 maanden toegevoegd aan quetiapine 800 mg/dag.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1A   |
| SPC Seroquel                                        | quetiapine +<br>carbamazepine | afname serumconcentraties quetiapine met 87% na combinatie met carbamazepine.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1A   |

| Overig       | Stof                       | Effect                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Seroquel | quetiapine +<br>inductoren | behandeling met leverinduceerder alleen starten als voordelen opwegen tegen risico's van staken leverinduceerder. Elke verandering van induceerder moet geleidelijk plaatsvinden, indien nodig vervangen door niet-induceerder zoals natriumvalproaat. |
| SPC Tegretol | carbamazepine              | carbamazepine kan de plasmaconcentraties van bepaalde geneesmiddelen verlagen en de werking ervan verminderen of zelfs opheffen. GIC: quetiapine wordt niet met name genoemd.                                                                          |

## Opmerkingen

Stockley: an interaction is established, it would seem prudent to monitor the outcome of concurrent use and increase quetiapine dose as necessary.

**Effect: toename plasmaconcentratie carbamazepine-epoxide**

| Onderbouwend                                        | Stof                          | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Code |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Fitzgerald BJ.<br>Pharmacotherapy<br>2002;22:1500-3 | carbamazepine +<br>quetiapine | <p>- toename agitatie + agressie en toename plasmaconcentraties carbamazepine (C) en carbamazepine-epoxide (CBZ-E) bij vrouw (52, 45 kg) na toevoeging quetiapine 700 mg/dag (geleidelijke opbouw vanaf 100 mg/dag) aan carbamazepine 700 mg 2 dd. Carbamazepine van 8.8 naar 11.2 µg/ml, CBZ-E van 2.1 naar 5.2 µg/ml. Toename ratio C/CBZ-E van 0.24 naar 0.46. Carbamazepine verlaagd naar 200 mg 2 dd, hierna spiegel C 4.0 µg/ml en CBZ-E 3.3 µg/ml (ratio 0.82). Na omzetten carbamazepine in oxcarbazepine afname agitatie en agressie.</p> <p>- toename ratio plasmaconcentraties C/CBZ-E van 0.26 naar 0.94 na toevoeging quetiapine 700 mg/dag (geleidelijke opbouw vanaf 100 mg/dag) aan carbamazepine 200 mg 3 dd bij man (56). Op latere tijdstippen was ratio 0.78 resp. 1.04. Na staken quetiapine afname spiegels CBZ-E, ratio naar 0.31.</p> <p>Auteurs: oxcarbazepine is preferred over carbamazepine when quetiapine is given concurrently because it does not produce the CBZ-E active metabolite. However, when quetiapine and carbamazepine are administered concurrently, clinicians should consider obtaining CBZ-E concentrations.</p> | 2C   |

| Overig                                        | Stof                          | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dogu O.<br>Ann Pharmacother<br>2003;37:1224-7 | carbamazepine +<br>quetiapine | <p>tonisch-clonische aanvallen en spiegel carbamazepine 6.7 mEq/l bij man (75) met Alzheimer op quetiapine en carbamazepine. Quetiapine 500 mg/dag en carbamazepine 200 mg/dag daarvoor gedurende 1 jaar gebruikt zonder problemen. Een dag later opnieuw tonisch-clonische aanval, toen dosis carbamazepine verhoogd naar 400 mg/dag. Spiegel carbamazepine daarna 9.1 mEq/l. Negen dagen later nogmaals aanval, quetiapine afgebouwd en gestopt, daarna geen aanvallen meer.</p> <p>Auteurs: possible explanation for seizures in our patient can be the drug-induced lowering of the seizure threshold.</p> <p>→ WFG: niet onderbouwend, want man gebruikte combinatie al 1 jaar voordat symptomen optraden, bovendien neemt bij dementie de gevoeligheid voor convulsies door antipsychotica toe.</p> |

**Opmerkingen**

Stockley: the general relevance of the reports of increased carbamazepine-10,11-epoxide concentrations is unknown, and more study is warranted to establish an interaction. However, it would be prudent to consider increased carbamazepine-10,11-epoxide concentrations as possible cause if adverse effects develop.

De SPC's van Seroquel en carbamazepine geven geen informatie m.b.t. verhoogd risico op convulsies door quetiapine.

|                      |  |
|----------------------|--|
| Risicofactoren       |  |
| Mitigerende factoren |  |

|                | Interactie | Actie | Datum |
|----------------|------------|-------|-------|
| Beslissing WFG | als 7927a  |       |       |